

特瑞普利单抗相关输尿管炎1例



冯建博¹, 赵艳艳², 张会鲜¹, 刘 振³

1. 济宁医学院附属医院肿瘤科 (山东济宁 272029)
2. 济宁医学院附属医院临床药学科 (山东济宁 272029)
3. 济宁医学院附属医院药学部 (山东济宁 272029)

【摘要】 1 例 48 岁女性患者因晚期三阴性乳腺癌接受特瑞普利单抗免疫治疗, 第 1 周期后出现尿急、尿频症状, 第 2 周期后因腹痛入院, 对症治疗后好转, 第 3、4、5 周期再次用药后症状反复, 停用特瑞普利单抗后未再出现相关症状。综合病例特点及尿常规、尿细菌培养、超声及 CT 检查结果, 考虑为免疫抑制剂相关性输尿管炎。采用 Naranjo's 评估量表评估不良反应与可疑药物特瑞普利单抗的关联性, 结果为“肯定有关”。本病例提示使用特瑞普利单抗期间, 若患者出现尿路刺激症状, 应考虑免疫检查点抑制剂相关输尿管炎可能, 并完善尿常规、尿细菌培养、影像学检查等, 以便及早发现此类不良反应并及时治疗。

【关键词】 特瑞普利单抗; 乳腺癌; 输尿管炎; 药品不良反应

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Toripalimab-related ureteritis: a case report

FENG Jianbo¹, ZHAO Yanyan², ZHANG Huixian¹, LIU Zhen³

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

2. Department of Clinical Pharmacy, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

3. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

Corresponding author: ZHAO Yanyan, Email: zyysdlc2007@126.com

【Abstract】 A 48-year-old woman was treated with toripalimab for triple negative breast cancer. She developed symptoms of pollakiuria and urinary urgency after 1st cycle of toripalimab, and was hospitalized for severe abdominal pain after 2nd circle of treatment, after symptomatic treatment, the condition improved. However, after the 3rd, 4th, and 5th cycles of medication, the symptoms recurred. The symptoms did not reappear after discontinuing toripalimab. Therefore, ureteritis associated with immune checkpoint inhibitors (ICI) was considered based on case characteristics, urine routine, urine culture, ultrasound and CT findings. According to Naranjo's Assessment Scale, the association between toripalimab and ureteritis was considered “definite”. The possibility of ureteritis associated with ICI should be considered if symptoms of urinary tract irritation occur during the use of toripalimab, and urine analysis, urine culture, and imaging

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407049

基金项目: 山东省医学会临床药学科专项基金项目 (YXH2022ZX006); 济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划项目 (MP-MS-2021-001)

通信作者: 赵艳艳, 副主任药师, Email: zyysdlc2007@126.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

examination should be conducted to detect such adverse reactions earlier.

【Keywords】 Toripalimab; Breast cancer; Ureteritis; Adverse drug reactions

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 抑制剂、程序性细胞死亡 1 受体 (programmed cell death 1 receptor, PD-1) / 细胞程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂等, 逐渐成为许多恶性肿瘤治疗的主流。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是乳腺癌中一种预后较差的分子亚型, 传统治疗手段有限, ICI 的引入拓宽了 TNBC 的治疗前景^[1]。研究^[2]表明, 特瑞普利单抗联合紫杉醇 (白蛋白结合型) 治疗 PD-L1 阳性的转移性或复发性 TNBC, 可显著改善患者无进展生存期。但 ICI 安全风险不容忽视, 在一项以中国人为主、研究 ICI 相关不良事件 (adverse drug events, ADE) 发生情况的队列研究^[3]中, 免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE) 发生率为 43.3%。2023 年我院曾收治 1 例晚期 TNBC 患者, 使用特瑞普利单抗后出现腹痛、尿路刺激症状, 考虑可能是 ICI 相关输尿管炎。在查阅文献发现, ICI 可引起膀胱炎^[4]、膀胱炎 / 输尿管炎^[5-6]、输尿管炎^[7], 亦有特瑞普利单抗治疗膀胱癌^[8]、肝内胆管癌^[4]引起膀胱炎的报道, 但与文献报道不同, 本例患者以输尿管炎为主要表现, 而目前特瑞普利单抗说明书中尚未记载输尿管炎不良反应。因此, 本文对该病例进行报道分析, 为临床预防及处理该类不良反应提供参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 48 岁, 既往有“剖宫产”“输卵管结扎”“腹腔镜下全子宫切除术 + 双侧输卵管 - 卵巢切除术”手术史, 否认高血压病、糖尿病、冠心病病史, 否认家族遗传病史、传染病史、食物、药物过敏史。2018 年 4 月 2 日行右乳癌改良根治术, 术后病理示: (右侧) 乳腺浸润性导管癌 (组织学评分: 6 分, 中分化, II 级), 肿物大小 1.5 cm × 1.3 cm × 1 cm。免疫组化: ER (+++, 50%~75%), PR (+++, 25%~50%), Her-2 (++), Ki-67 (+, 10%~30%), E-cad (+), P120 (+),

P63 (-), FISH 结果: Her-2 基因未扩增。2018 年 4 月 21 日—6 月 2 日行吡柔比星 + 环磷酰胺方案化疗 4 周期, 2018 年 6 月 16 日—7 月 29 日予多西他赛 140 mg, d1 化疗 4 周期。2018 年 8 月 8 日行局部放疗 (DT5000cGy/25f) 1 程, 2018 年 8 月 11 日—2023 年 6 月 26 日给予醋酸戈舍瑞林卵巢抑制联合来曲唑内分泌治疗, 期间患者病情稳定无复发、无转移, 无不适。

2023 年 6 月 29 日 ECT 示: 左侧骶髂关节区核素异常分布。7 月 10 日左侧骶骨占位穿刺活检病理示: (骶骨穿刺标本) 腺癌, 免疫组化: CK7(+), CK(+), GATA-3(+), ER(+, <1%), PR(0), Her-2(+), Ki-67(+, 约 10%), 7 月 26 日下腹部 CT 平扫及增强扫描示: 输尿管未见明显异常。7 月 27 日颅脑 MR 示: 左额叶、右颞叶强化小结节, 考虑转移瘤。结合病史及免疫组化, 且骨转移、脑转移, 诊断为晚期 TNBC。

8 月 3 日行免疫联合化疗治疗第 1 周期, 具体用药: 特瑞普利单抗 [上海君实生物医药科技股份有限公司, 批号: 202303002] 240 mg, ivd, d0, 紫杉醇 (白蛋白结合型) 200 mg, ivd, d1、d8, 卡培他滨片 1.5 g, po, bid, d1~d14。8 月 12 日患者出现尿急尿频, 无明显腹痛, 未检查尿常规, 未治疗, 自行缓解。

8 月 24 日行第 2 周期治疗, 9 月 1 日患者出现腹部疼痛不适, 为阵发性绞痛, 疼痛数字评分为 2~5 分, 大量饮水后疼痛明显, 偶有尿急、尿频, 伴有恶心, 口服氨酚曲马多片止痛效果欠佳, 9 月 5 日双肾、双输尿管、膀胱彩超示: 左侧输尿管全程扩张, 较宽处约 0.6 cm, 右侧输尿管未见明显扩张。膀胱充盈好, 壁光, 其内未见明显异常回声。9 月 11 日因腹痛待查入院治疗, 体检: 体温 36.6 °C, 左侧腹部压痛明显, 无反跳痛, 肝肾区无叩痛, 未触及异常包块。全腹部 CT 直接增强扫描示: 双侧肾盂、左侧输尿管壁增厚、毛糙, 可见强化, 左侧为著。血常规、肝功能、降钙素原、凝血常规、肾功能、心肌酶、血脂血糖电解质等指标均无明显异常。尿常规检查: 白细胞计数 369.60 · μL⁻¹, 红细胞计数 2 794.88 · μL⁻¹, 细菌

计数 $14.96 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，白细胞（高倍镜视野）66.53/HPF，红细胞（高倍镜视野）503.08/HPF，尿细菌培养阴性。9月11日予盐酸曲马多 100 mg，im，qd 连用 2 d，9月13日更换盐酸羟考酮缓释片 20 mg，po，q12h，用药 11 d，同日予注射用头孢唑肟钠 2 g，ivd，q8h 联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g，ivd，qd，连用 15 d。9月14—15日患者仍有疼痛，9月17日疼痛较前缓解，无尿急尿频，尿常规检查：白细胞计数 $1447.38 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，红细胞计数 $27.28 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，细菌计数 $15.84 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，白细胞（高倍镜视野）260.53/HPF，红细胞（高倍镜视野）4.91/HPF。9月25日复查尿常规，白细胞计数 $260.04 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，红细胞计数 $10.56 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，细菌计数 $27.72 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，白细胞（高倍镜视野）46.81/HPF，红细胞（高倍镜视野）1.90/HPF。双肾、双输尿管、膀胱彩超示：左侧输尿管全程扩张，较宽处约 0.5 cm，右侧输尿管未见明显扩张。膀胱充盈好，壁光，其内未见明显异常回声。9月27日患者无腹痛，无尿急尿频，无恶心。9月29日行第3周期治疗后出院。

10月5日患者诉尿急、尿频、腹痛，停用卡培他滨，10月5—20日予以热淋清颗粒 8 g，po，tid，缩泉胶囊 1.8 g，po，tid，未给予抗菌药物，症状逐渐缓解，未检查尿常规。10月23日患者无尿路刺激症状，行第4周期特瑞普利单抗联合

紫杉醇（白蛋白结合型）治疗。10月25日患者自感尿急、尿频，未检查尿常规，未给予抗菌药物，10月25日—11月12日继续口服热淋清颗粒、缩泉胶囊，症状逐渐缓解。11月15日患者无尿路刺激症状，行第5周期特瑞普利单抗联合紫杉醇（白蛋白结合型）治疗。11月16日尿常规检查：白细胞计数 $15.84 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，红细胞计数 $0.88 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，细菌计数 $39.16 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，白细胞（高倍镜视野）2.85/HPF，红细胞（高倍镜视野）0.16/HPF。继续口服热淋清颗粒、缩泉胶囊，未给予抗菌药物，患者尿路刺激逐渐好转，12月4日全腹部CT直接增强扫描示：双侧肾盂、左侧输尿管壁增厚、毛糙，可见强化，左侧为著，较前减轻。膀胱充盈良好，轮廓光整。12月6日颅脑MR提示新发病灶，停免疫治疗，改为贝伐珠单抗联合长春瑞滨方案治疗。患者尿路刺激症状至2024年1月1日消失，随访2个月未再复发。患者用药情况及不良反应的发生发展时间轴见图1。

2 讨论

2.1 本病例特点及不良反应关联性评价

本例患者既往使用吡柔比星、环磷酰胺、多西他赛等化疗药物及内分泌治疗，未出现尿路刺激症状，下腹部CT提示输尿管未见明显异常。使用ICI特瑞普利单抗1周期后出现尿急、尿频，第2周期后患者以腹痛为主要表现入院治疗，尿

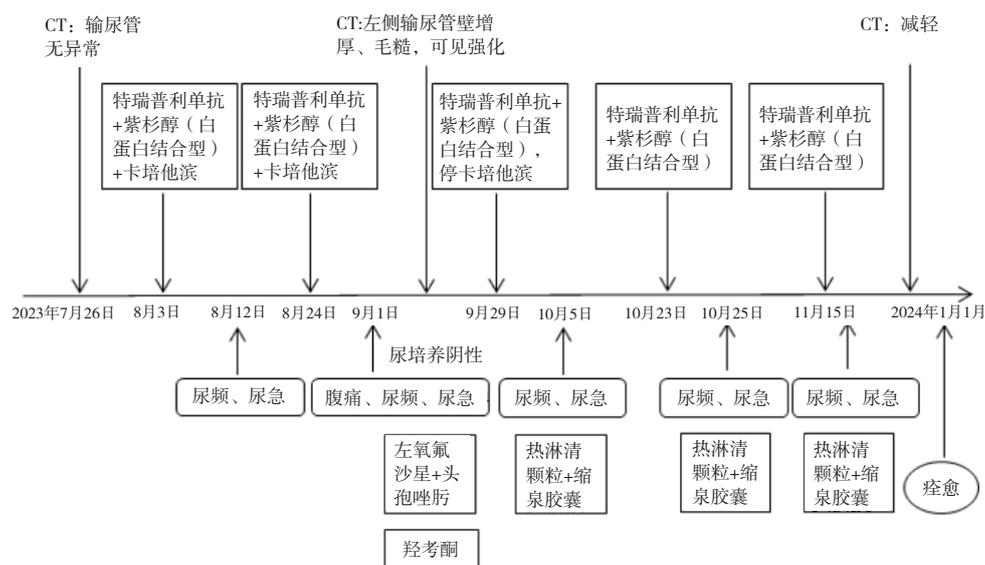


图1 用药情况及不良反应的发生发展

Figure 1. Medication use of cases and occurrence and development of adverse drug reaction

频尿急症状时有时无,彩超提示左侧输尿管全程扩张,CT提示双侧肾盂、左侧输尿管壁增厚、毛糙,可见强化,左侧为著,尿白细胞计数、红细胞计数升高,与泌尿系感染的临床症状、尿常规表现相似,但尿常规细菌计数阴性、尿细菌培养阴性,血常规、降钙素原等感染指标未见异常,抗感染治疗后,病程中仍有爆发痛,给予盐酸羟考酮镇痛治疗后腹痛方才好转,且抗感染治疗后尿白细胞计数仍未恢复正常,泌尿系统超声结果未见好转,再次用药后又出现尿路刺激症状。与文献^[9-10]观点一致,抗菌药物治疗可改善尿常规检查结果,但对尿路刺激症状没有显著效果,因此排除泌尿

系感染,后续未再使用抗菌药物。第3周期用药后仍出现尿路刺激症状,停用卡培他滨,第4、5周期后继续出现同样的症状,可排除与卡培他滨相关。国内外文献及说明书未提到紫杉醇(白蛋白结合型)可诱导尿路刺激等症状,且患者既往使用同类药物多西他赛未出现类似症状,可排除与紫杉醇(白蛋白结合型)相关。停用特瑞普利单抗后,患者尿路刺激症状逐渐消失,影像学结果好转,随访2个月未再出现症状。综上所述,采用Naranjo's评估量表^[11]进行关联性评价,评分为9分,提示本病例的不良反应用于特瑞普利单抗的关联性为“肯定有关”。见表1。

表1 本病例的Naranjo's评估量表

Table 1. The Naranjo's Assessment Scale score of the case

评价标准	问题分值			得分	理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	有文献报道ICI可致输尿管炎
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	使用特瑞普利单抗后出现症状
3. 该不良反应是否在停药后或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	停药后症状好转至消失
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	+2	-1	0	+2	用药5周期均出现症状
5. 是否存在其他原因单独引起该不良反应?	-1	+2	0	+2	排除肿瘤侵犯、尿路感染、联合用药等引起
6. 给予安慰剂后该不良反应是否重复出现?	-1	+1	0	0	未应用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未检测药物浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加(或减少)而加重(或减轻)?	+1	0	0	0	药物剂量未增加或减少
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应?	+1	0	0	0	患者未使用同类药物
10. 是否存在客观证据证实该不良反应?	+1	0	0	+1	症状、尿培养/尿常规、影像学结果符合诊断标准
总分				9	

注:总分值≥9分,肯定有关;5~8分,很可能有关;1~4分,可能有关;≤0分,可疑。

2.2 ICI相关膀胱炎/输尿管炎的诊断标准、发生机制及发生情况

ICI相关膀胱炎/输尿管炎目前尚无明确的诊断标准^[8,12],属于排他性诊断^[12-13],应排除引起尿路刺激的其他病因,如细菌感染、放射相关性膀胱炎、间质性膀胱炎和肿瘤转移等^[12,14]。ICI相关膀胱炎/输尿管炎具有以下特点^[6,15-16]:①有ICI用药史;②出现尿道刺激症状,如尿频、尿痛、尿急等尿路刺激症状;③尿常规检查可见红细胞和白细胞,影像学检查可见输尿管壁、膀胱壁增厚,输尿管扩张等;④排除尿路感染、肿瘤转移等;⑤激素治疗后症状迅速缓解,尿白细胞、红细胞迅速减少;⑥组织病理学是非特异性的,免疫组化可见尿路上皮CD8⁺、CD3⁺、TIA-1⁺、PD-L1⁺等淋巴细胞浸润。本病例使用ICI特瑞普利单

抗5周期,每周期均出现尿急、尿频等尿路刺激症状,尿常规可见红细胞和白细胞,超声检查可见左侧输尿管全程扩张、CT检查示左侧输尿管壁增厚,排除肿瘤侵犯,尿培养阴性及对抗菌药物反应欠佳排除尿路感染,符合上述①②③④条诊断标准,诊断为特瑞普利单抗相关输尿管炎。本病例除第2周期用药后患者腹痛明显,第1、3、4、5周期用药后患者尿路刺激症状未影响日常生活活动,且在下周期用药前症状已缓解,参照中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南^[17],G1级膀胱毒性(无症状或轻度症状)继续ICI治疗,G2级及以上ADE尽早给予激素治疗可能对控制病情进展有所帮助,因此本病例未使用激素治疗、未行活检。

ICI相关膀胱炎/输尿管炎,是ICI相关irAE

之一,目前发病机制尚不明确^[10],可能与阻断 PD-1 受体有关^[18],阻断 PD-1 受体可通过活化的淋巴细胞损害保护性自身免疫,从而导致不同类型的 irAE^[19]。膀胱作为免疫赦免器官,保持尿路上皮的完整性必不可少,但 ICI 相关膀胱炎患者免疫组化发现 CD8⁺、CD3⁺、TIA-1⁺ 等淋巴细胞浸润,提示 CD8⁺、CD3⁺、TIA-1⁺ 等淋巴细胞靶向作用于尿路上皮的一些未知抗原,破坏尿路上皮的完整性,可能是 ICI 相关膀胱炎/输尿管炎的机制之一^[19-20],此外还发现嗜酸性粒细胞浸润、浆细胞浸润,提示过敏反应也可能是机制之一^[21]。ICI 相关膀胱炎/输尿管炎还可能与联合化疗有关,一项 Meta 分析^[14]表明,ICI 联合化疗等有较高的 irAE 发生率。患者病程中伴随着腹泻,提示膀胱与消化道的免疫反应可能有一定的共同特征^[18]。

目前 ICI 相关膀胱炎/输尿管炎文献报道较少,因尚无明确的诊断标准,易被误诊为尿路感染,其发生率可能被低估^[8],随着免疫治疗在肿瘤治疗领域的适应证增多、多疗程用药,可能会更频繁地发现类似的病例^[18]。Fan 等^[4]、李师师等^[5]总结了文献病例特点,ICI 相关膀胱炎/输尿管炎多发生于 47~78 岁年龄阶段,涉及肺癌、肝内胆管癌、乳腺癌、黑色素瘤、食管癌、胃癌等原发病,涉及 ICI 包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、信迪利单抗、伊匹木单抗、替雷利珠单抗等,发生在使用 ICI 后第 2~77 周期,患者可表现为膀胱炎、膀胱炎/输尿管炎、输尿管炎。报道多来自亚洲,提示 ICI 相关膀胱炎/输尿管炎可能在亚洲人群中更常见^[21],可能存在遗传易感性^[22]。

2.3 ICI 相关膀胱炎/输尿管炎的治疗

对于 ICI 相关膀胱毒性,目前指南^[17]建议 G1 级继续 ICI 治疗,G2 级及以上 ADE 尽早给予激素治疗。激素的维持时间和停止时机尚无定论^[15],大多数情况下,激素在 2 个月内逐渐减量,快速减量可能导致泌尿系 irAE 的复发^[23],在某些情况下建议为 6~8 周或更长^[12]。对于严重的或激素抵抗型的 irAE,推荐使用吗替麦考酚酯、环磷酰胺和甲氨蝶呤等免疫抑制剂,英夫利西单抗、维多珠单抗和利妥昔单抗等生物免疫抑制剂^[12,14],避免滥用抗菌药物^[23]。尚有其他治疗方法如中药柴苓汤^[20]、膀胱水扩张^[9,21]在治疗免疫

相关性膀胱炎中展示了潜力。本例患者尿路刺激症状出现在每周免疫治疗后,除第 2 周期用药后患者腹痛明显,第 1、3、4、5 周期用药后患者尿路刺激症状轻度,未影响日常生活活动,给予中成药热淋清颗粒、缩泉胶囊后症状可缓解。热淋清颗粒能够有效改善患者的尿常规、尿细菌学及血清免疫学的指标,改善尿频、尿急、尿道灼热刺痛的症状^[24],缩泉胶囊由益智仁、天台乌药、山药组成,乌药有抗炎、镇痛作用,山药有抗炎及免疫调节等功用^[25],对于轻度症状的输尿管炎,可继续 ICI 治疗,中成药成分对改善 ICI 相关膀胱炎/输尿管炎症状可能有一定疗效,尚需要进一步研究证明其疗效。

综上,本文报道了 1 例特瑞普利单抗用于晚期 TNBC 患者诱发免疫性输尿管炎的病例,并总结了 ICI 诱发膀胱炎/输尿管炎的病例特点。提示临床在使用 ICI 期间,关注新发尿路刺激症状及异常尿常规,定期随访尿常规、尿路影像学、尿细菌培养等,对早期识别和干预 ICI 相关膀胱炎/输尿管炎至关重要。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 杨丹,王金秀,毛大华. 免疫治疗及抗体偶联药物治疗三阴性乳腺癌的临床研究进展[J]. 中国药师, 2024, 27(5): 901-908. [Yang D, Wang JX, Mao DH. Progress of clinical research on immunotherapy and antibody-drug conjugates for the treatment of triple-negative breast cancer[J]. China Pharmacist, 2024, 27(5): 901-908.] DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202402077.
- 2 Jiang Z, Ouyang Q, Sun T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(1): 249-256. DOI: 10.1038/s41591-023-02677-x.
- 3 Li L, Li G, Rao B, et al. Landscape of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in Chinese population[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15567. DOI: 10.1038/s41598-020-72649-5.
- 4 Fan Y, Zhao J, Mi Y, et al. Recurrent cystitis associated with 2 programmed death 1 inhibitors: a rare case report and literature review[J]. J Immunother, 2023, 46(9): 341-345. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000484.
- 5 李师师,郑可,徐燕,等. 免疫检查点抑制剂相关输尿管膀胱炎: 病例报道 1 例及文献复习[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(9): 709-716. [Li SS, Zheng K, Xu Y, et al. Immune checkpoint inhibitors related cystoureteritis: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2023, 26(9): 709-716].

- DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2023.106.17](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2023.106.17).
- 6 Zhou Q, Qin Z, Yan P, et al. Immune-related adverse events with severe pain and ureteral expansion as the main manifestations: a case report of tislelizumab-induced ureteritis/cystitis and review of the literature[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1226993. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1226993](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1226993).
 - 7 Ni CX, Zhao Y, Qian H, et al. Long survival in a pancreatic carcinoma patient with multi-organ toxicities after sintilimab treatment: a case report[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1121122. DOI: [10.3389/fphar.2023.1121122](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1121122).
 - 8 张顺, 丁秋播, 庄君龙. 膀胱癌新辅助免疫治疗引起免疫相关性膀胱炎二例[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(3): 276-279. [Zhang S, Ding QB, Zhuang JL. 2 cases of immune-related cystitis caused by neoadjuvant immunotherapy for bladder cancer[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2022, 30(3): 276-279]. DOI: [10.3969/j.issn.1005-6483.2022.03.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2022.03.021).
 - 9 Yajima S, Nakanishi Y, Matsumoto S, et al. Improvement of urinary symptoms after bladder biopsy: a case of pathologically proven allergy-related cystitis during administration of nivolumab[J]. *IJU Case Rep*, 2021, 4(4): 213-215. DOI: [10.1002/iju5.12286](https://doi.org/10.1002/iju5.12286).
 - 10 Zhu S, Bian L, Lyu J, et al. A case report of non-bacterial cystitis caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788629. DOI: [10.3389/fimmu.2021.788629](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.788629).
 - 11 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
 - 12 Fukunaga H, Sumii K, Kawamura S, et al. A case of steroid-resistant cystitis as an immune-related adverse event during treatment with nivolumab for lung cancer, which was successfully treated with infliximab[J]. *IJU Case Rep*, 2022, 5(6): 521-523. DOI: [10.1002/iju5.12532](https://doi.org/10.1002/iju5.12532).
 - 13 Obayashi A, Hamada-Nishimoto M, Fujimoto Y, et al. Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed cell death ligand 1 in the urothelium: an unusual immune-related adverse event after atezolizumab administration for metastatic breast cancer[J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25486. DOI: [10.7759/cureus.25486](https://doi.org/10.7759/cureus.25486).
 - 14 Zhu L, Wang Z, Stebbing J, et al. Immunotherapy-related cystitis: case report and review of the literature[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4321-4328. DOI: [10.2147/OTT.S321965](https://doi.org/10.2147/OTT.S321965).
 - 15 He X, Tu R, Zeng S, et al. Non-bacterial cystitis secondary to pembrolizumab: a case report and review of the literature[J]. *Curr Probl Cancer*, 2022, 46(4): 100863. DOI: [10.1016/j.currprobcancer.2022.100863](https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2022.100863).
 - 16 张志龙, 山长婷, 徐静, 等. 信迪利单抗和贝伐珠单抗联合治疗肺癌致免疫性输尿管炎/膀胱炎 1 例报告及文献复习[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 533-537. [Zhang ZL, Shan CT, Xu J, et al. Immune-related ureteritis/cystitis caused by lung adenocarcinoma treated with combination of sintilimab and bevacizumab: a case report and literature review[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2023, 30(6): 533-537]. DOI: [10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.012](https://doi.org/10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.012).
 - 17 秦叔逵, 王宝成, 郭军等, 主编. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 146-149.
 - 18 Shimatani K, Yoshimoto T, Doi Y, et al. Two cases of nonbacterial cystitis associated with nivolumab, the anti-programmed-death-receptor-1 inhibitor[J]. *Urol Case Rep*, 2018, 17: 97-99. DOI: [10.1016/j.eucr.2017.12.006](https://doi.org/10.1016/j.eucr.2017.12.006).
 - 19 Tu L, Ye Y, Tang X, et al. Case report: a case of sintilimab-induced cystitis/ureteritis and review of sintilimab-related adverse events[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757069. DOI: [10.3389/fonc.2021.757069](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.757069).
 - 20 Wang Z, Zhu L, Huang Y, et al. Successful treatment of immune-related cystitis by Chai-Ling-Tang (Sairei-To) in a gastric carcinoma patient: case report and literature review[J]. *Explore (NY)*, 2023, 19(3): 458-462. DOI: [10.1016/j.explore.2022.04.002](https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.04.002).
 - 21 Anraku T, Hashidate H, Imai T, et al. Successful treatment of immune-related cystitis with bladder hydrodistension[J]. *IJU Case Rep*, 2023, 6(4): 211-215. DOI: [10.1002/iju5.12588](https://doi.org/10.1002/iju5.12588).
 - 22 Schneider S, Alezra E, Yacoub M, et al. Aseptic cystitis induced by nivolumab and ipilimumab combination for metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(5): 487-489. DOI: [10.1097/CMR.0000000000000765](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000765).
 - 23 Li J, Yu YF, Qi XW, et al. Immune-related ureteritis and cystitis induced by immune checkpoint inhibitors: case report and literature review[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1051577. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1051577](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051577).
 - 24 徐媛玉. 中西医结合治疗泌尿外科患者常见尿路感染情况的 Meta 分析及相关临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023. DOI: [10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000066](https://doi.org/10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000066).
 - 25 袁帅, 梁艳, 衡琪琪, 等. 缩泉丸作用机制研究及现代临床应用进展 [J]. *山西中医*, 2023, 39(5): 58-60. [Yuan S, Liang Y, Heng QQ, et al. Research progress on modern clinical application and mechanism of Suoquan Wan[J]. *Shanxi Journal of TCM*, 2023, 39(5): 58-60.] DOI: [10.20002/j.issn.1000-7156.2023.05.024](https://doi.org/10.20002/j.issn.1000-7156.2023.05.024).

收稿日期: 2024 年 07 月 22 日 修回日期: 2024 年 12 月 19 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡